

INSTITUT PIERRE RICHET
=====

ACTION DE L'IVERMECTINE (MK-933) SUR LA TRANSMISSION
DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE PAR LE GROUPE VECTEUR
SIMULIUM SOUBRENSE - SIMULIUM SANCTIPAULI EN ZONE
FORESTIERE DE COTE D'IVOIRE

RESULTATS IMMEDIATEMENT ET SIX MOIS APRES TRAITEMENT*

RAPPORT FINAL
=====

par

PROD'HON (J.)**, HEBRARD (G.)**, PRUD'HOM (J.M.)** et COURET (D.)**

N° 03/IPR/Rap/86

* Ce programme de recherches a reçu le soutien financier du Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherches et de Formation concernant les maladies Tropicales (Onchocerciasis Chemotherapy Project).

** Institut Pierre RICHET (OCCGE) BP. 1500 Bouaké (Côte d'Ivoire) et Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM).

ORSTOM Fonds Documentaire VII

N° : 24 566 *cahier*

Cote : B

- 6 JUIL. 1988

72 M

ACTION DE L'IVERMECTINE (MK-933) SUR LA TRANSMISSION
DE L'ONCHOCERCOSE HUMAINE PAR LE GROUPE VECTEUR
SIMULIUM SOUBRENSE - SIMULIUM SANCTIPAULI EN ZONE
FORESTIERE DE COTE D'IVOIRE

RESULTATS IMMEDIATEMENT ET SIX MOIS APRES TRAITEMENT*

RAPPORT FINAL

par

PROD'HON (J.)**, HEBRARD (G.)**, PRUD'HOM (J.M.)** et COURET (D.)**

RESUME.

Les résultats des dissections effectuées sur des femelles du groupe vecteur d'onchocercose humaine Simulium soubrense-Simulium sanctipauli gorgées sur huit onchocerquiens avant et après traitement par 12 mg d'Ivermectine (MK-933) ont mis en évidence une réduction intense, rapide et prolongée de la transmission d'Onchocerca volvulus due au médicament. Dès le deuxième jour après la prise du traitement on observe une diminution importante du taux de parasitisme des femelles et de la charge parasitaire moyenne par similie. Cette réduction est encore plus fortement marquée dans les jours suivant (1 semaine à 1 mois) la prise du traitement : taux de parasitisme inférieur à 2% (80% avant traitement) et taux de réduction de la charge parasitaire chez le vecteur supérieur à 99%. Cette réduction semble être principalement déterminée par un phénomène de "sous-ingestion" des microfilaires et une diminution de la potentialité des microfilaires à traverser la membrane stomacale des similies. Six mois après traitement cette réduction est toujours très importante au niveau de la charge parasitaire du vecteur : taux de réduction supérieur à 90% au cours du cycle parasitaire. Dix-sept mois après traitement la quantité de microfilaires ingérées est toujours très abaissée : taux de réduction supérieur à 86% (101 femelles gorgées sur un onchocerquien).

* Ce programme de recherches a reçu le soutien financier du Programme Spécial PNUD/Banque Mondiale/OMS de Recherches et de Formation concernant les maladies Tropicales (Onchocerciasis Chemotherapy Project).

** Institut Pierre RICHET (OCCGE) BP. 1500 Bouaké (Côte d'Ivoire) et Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération (ORSTOM).

Les résultats obtenus avec les simulies gorgées sur les témoins sont comparables avant et après prise du placebo et toujours plus élevés que ceux constatés chez les femelles gorgées sur les sujets traités à l'Ivermectine.

Mots-clés : Ivermectine (MK-933) - Transmission - Onchocercose - Simulium soubrense - Simulium sanctipauli.

SUMMARY : Effect of Ivermectine (MK-933) on transmission of human Onchocerciasis .
Results immediately and six months after treatment.

Results of dissection of females of the human onchocerciasis vector group Simulium soubrense-Simulium sanctipauli engorged on eight infected patients with Onchocerca volvulus before and after treatment with 12 mg Ivermectin (MK-933) revealed an intense, rapid and extended reduction in transmission of O.volvulus due to the treatment. As early as the second day after treatment there is an important reduction in prevalence and intensity of infection in the dissected blackflies. This reduction is yet more strongly pronounced in the treatment following days (one week to one month) : prevalence of parasitized blackflies lower than 2% (80% before treatment) and rate of reduction of the vector parasitic load upper than 99%. This reduction seems especially brought about by an "under-ingestion" phenomenon of microfilariae and a decrease of the microfilaria capacity to cross the stomach wall.

Six months after treatment this reduction is always very important especially concerning the reduction of parasitic load upper than 90% during the parasitic cycle. Seventeen months after Ivermectin treatment results of dissection of 101 females engorged on one treated man revealed a rate of reduction of ingested microfilariae upper than 86%.

Results of dissection of females engorged on control patients showed no difference before and after placebo administration and were always upper than results observed in blackflies engorged on Ivermectin treated patients.

Key-words : Ivermectin (MK-933) - Transmission - Onchocerciasis - Simulium soubrense - Simulium sanctipauli.

Le traitement de l'onchocercose humaine par l'Ivermectine (MK-933) à une dose unique de 50 mcg/kg a mis en évidence un effet microfilaricide net et rapide de ce produit (AZIZ et al., 1982; COULAUD et LARIVIERE, 1982; LARIVIERE et al., 1982).

Des essais ultérieurs à des doses de 200 mcg/kg ont permis de constater une baisse significative de la charge microfilarienne dermique d'Onchocerca volvulus (LEUCKART, 1893) persistant plusieurs mois (6 - 12 mois) après la prise du traitement (AWADZI et al., 1985; CAMPBELL, 1985; COULAUD et al., 1984; GREENE et al., 1985) et une bonne tolérance du médicament à cette posologie.

Dans le but d'étudier l'action de l'Ivermectine sur la transmission d'O.volvulus chez Simulium damnosum (THEOBALD, 1903) en région forestière de Côte d'Ivoire (groupe vecteur Simulium soubrense-Simulium sanctipauli VAJIME et DUNBAR 1975) nous avons fait gorgier des simulies sur huit onchocerquiens avant et après prise unique d'une dose orale unique de 12 mg (2 capsules de 6 mg) d'Ivermectine. Six sujets onchocerquiens témoin ont reçu un placebo et ont été placés dans les mêmes conditions de capture de simulies gorgées que les sujets traités.

2. METHODOLOGIE.

La zone d'étude choisie est la région de Soubré (République de Côte d'Ivoire) située dans un foyer d'onchocercose de "grande rivières" de forêt au bord du Sassandra à 5 km au nord de la ville de Soubré.

La détermination des femelles piqueuses a été effectuée par les méthodes morphologiques :

- mensuration des antennes (QUILLEVERE et al., 1977);
- coloration des touffes alaires situées à la base de la nervure radiale de l'aile (LEWIS et DUKE, 1966);
- rapport de la longueur du thorax sur celle de l'antenne (GARMS in Anonyme, 1981).

Nous n'avons pris en compte dans les simulies disséquées que les femelles présentant les caractères morphologiques typiques de S.soubrense-S.sanctipauli.

Nous avons sélectionné 14 onchocerquiens répartis en 4 groupes comprenant deux sujets traités à l'Ivermectine et un sujet placebo (premier et quatrième groupes) et deux sujets traités à l'Ivermectine et deux sujets placebo (deuxième et troisième groupes). Pour chaque onchocerquien (traité ou témoin) nous avons évalué la charge microfilarienne dermique moyenne (moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées avec une pince Holth aux cuisses, aux mollets et aux chevilles et examinées en eau physiologique trois et vingt-quatre heures après le prélèvement) avant, au septième jour (J7, J1 étant le jour de la prise du traitement ou du placebo) et six mois après prise du traitement ou du placebo.

Les dissections des femelles gorgées sur les onchocerquiens ont été effectuées à intervalles de temps variables après le repas sanguin pour l'étude quantitative de l'ingestion des microfilaires (dissections une heure après le repas) et l'étude du nombre de stades larvaires au cours du cycle parasitaire (dissections 2 à 8 jours après le repas). Nous avons considéré les moyennes arithmétiques de stades larvaires par simule disséquée.

A chaque stade de l'étude, nous avons étudié l'infestation naturelle prévalant à l'endroit où étaient effectuées les captures.

3. RESULTATS.

3.1. Charges microfilariennes dermiques moyennes.

Nous donnons (tableau I) les moyennes des charges microfilariennes dermiques des sujets traités et des sujets placebo avant, immédiatement (J7) et six mois après prise du traitement ou du placebo.

Au septième jour après la prise du traitement, les densités microfilariennes dermiques, bien que fortement abaissées, ne se sont pas négativées. Les microfilaires dermiques observées dans les biopsies cutanées exsangues effectuées à J7 étaient toutes vivantes et ne paraissaient pas avoir subi d'altération. Six mois après traitement les charges microfilariennes dermiques sont comparables à celles observées à J7.

3.2. Infestation naturelle.

L'infestation naturelle des femelles du groupe S.soubrense-S.sanctipauli a toujours été très faible aux différentes phases de l'étude (tableau II).

Cmf.	ONCHO.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		(T)	(T)	(P)	(T)	(T)	(P)	(P)	(T)	(T)	(P)	(P)	(T)	(T)	(P)
Avant prise du traitement ou du placebo		346	135	147	126	283	228	144	460	199	401	81	189	98	134
Immédiatement après prise du traitement ou du placebo	J2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41	95,5	252
	J7	18	11	93	5	8	161	210,5	44,5	15	107	78	15,5	8,5	130,5
Six mois après prise du traitement ou du placebo		10,5	13,2	123	19	0,8	124	Absent	6	25	182	140	6	11,2	136

Tableau I : Evolution des charges microfilariennes dermiques moyennes (Cmf) chez les sujets traités à l'Ivermectine (T) ou les sujets placebo (P) avant et après prise du traitement ou du placebo.

ONCHO.	1° groupe			2° groupe			3° groupe			4° groupe		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Nombre des femelles	125	145	115	104	67	152	81	115	96	85	152	136
disséquées	50	90	22	83	80	27	21	22	11	34	27	64
Nombre de femelles positives	1	9	1	1	2	3	1	1	2	2	3	0
Nombre de stades larvaires d' <u>O. volvulus</u> observés	5 st. I 1 st. III	8 st. I 1 st. III	7 st. I	11 st. III dont 10 dans la tête	1 st. I 3 st. II	16 st. I 4 st. II	3 st. I	7 st. I 3 st. I	4 et	3 st. I	18 st. I 4 st. II	0

Tableau II : Infestation naturelle dans la région de Soubré lors de l'étude de l'action de l'Ivermectine sur la transmission de l'onchocercose avant (1) et après (2 : immédiatement; 3 : six mois) prise du traitement ou du placebo.

3.3. Action de l'Ivermectine (MK-933) sur la transmission de l'onchocercose humaine.

3.3.1. Immédiatement après traitement (J7 et seq. soit J7 à J28).

Les résultats des dissections effectuées sur les femelles du groupe vecteur d'onchocercose humaine S.soubrense-S.sanctipauli gorgées sur huit onchocerquiens avant et après traitement par une dose orale unique de 12 mg d'Ivermectine ont mis en évidence une réduction intense et rapide de la transmission d'O.volvulus due au médicament.

Dès le deuxième jour après la prise du médicament on note des diminutions importantes du taux de femelles ayant ingéré des microfilaires (taux de parasitisme) et particulièrement du nombre de microfilaires ingérées. Nous donnons (tableau III) les résultats de l'étude de l'ingestion à J2 chez les onchocerquiens 4, 5, 8 et 9 comparés à ceux avant traitement.

Cette réduction augmente au cours des jours suivant la prise du médicament. Chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens N° 4 et 5 entre J4 et J6 (respectivement 147 et 208 femelles) nous observons des taux de parasitisme de 2,7% et 0,48% (4 et 1 femelles positives) et des moyennes arithmétiques de microfilaires ingérées très abaissées : 0,027 et 0,0048 (4 et 1 microfilaires ingérées). Avant traitement ces taux et ces moyennes étaient respectivement de 87,9% et 39,9 (onchocerquien N° 4) et de 95,7% et 27,25 (onchocerquien N° 5).

Nous donnons l'évolution du taux de parasitisme et des charges parasitaires moyennes tout au long du cycle parasitaire chez les femelles gorgées sur chacun des onchocerquiens traités (annexes 1 à 8) et sur l'ensemble des sujets traités (annexe 9 et figure 1 et 2) avant et après (J7 et seq., J1 étant le jour du traitement) prise de 12 mg d'Ivermectine.

Tout au long du cycle parasitaire, pour les femelles gorgées sur l'ensemble des onchocerquiens traités (annexe 9) le taux de réduction* des charges parasitaires moyennes est supérieur à 99% et les taux de parasitisme ne dépassent jamais 2% (toujours supérieurs à 80% avant traitement).

* Le taux de réduction est calculé d'après la formule suivante :

$$100 - \frac{(N2 \times 100)}{N1}, \text{ N1 et N2 étant les valeurs avant et après traitement.}$$

ONCHO.	N° 4		N° 5		N° 8		N° 9	
	Avant traitement	J2	Avant traitement	J2	Avant traitement	J2	Avant traitement	J2
Résultats des dissections								
Nombre de simules disséquées	182	55	235	100	116	31	114	30
Nombre de simules positives	160	18	225	9	104	11	105	4
et taux de parasitisme	87,9%	32,7%	95,7%	9%	89,7%	35,5%	92,1%	13,3%
Nombre de microfilaires ingérées et moyenne arithmétique	7256	71	6404	12	2282	32	2475	7
de microfilaires ingérées/simule disséquée.	39,9	1,3	27,25	0,12	19,7	1,03	21,7	0,23

Tableau III : Etude de l'ingestion (immédiatement à une heure après le repas de sang) : dissections avant traitement à l'Ivermectine et à J2.

L'étude de l'ingestion 24 heures après le repas de sang (temps de survie auquel le passage de la membrane stomacale peut être considéré comme terminé) chez des lots de simules (35 à 45 simules disséquées) gorgées à J1* chez deux onchocerquiens traités à l'Ivermectine a mis en évidence des pourcentages de passage (proportions de microfilaires ayant franchi la membrane stomacale par rapport aux microfilaires ingérées) de 23,6% (148/626) et 9,7% (57/587).

3.3.2. Six mois après traitement.

Six mois après traitement, les charges microfilariennes dermiques étant comparables à celles observées à J7 (tableau I), la réduction de la transmission due à l'Ivermectine reste toujours appréciable au niveau de la charge parasitaire chez le vecteur :

- taux de réduction des moyennes arithmétiques des stades larvaires par simule disséquée supérieur à 90% (annexe 9) au cours du cycle parasitaire pour l'ensemble des femelles gorgées sur les onchocerquiens traités (supérieurs à 99% à J7);

- taux de réduction des microfilaires ingérées généralement supérieurs à 95% (tableau IV) pour les femelles gorgées sur chaque sujet traité pris séparément (supérieurs à 99% à J7).

Les taux de réduction des microfilaires ingérées restent toujours très abaissés chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens traités 10 mois (98,4% et 97,3%), 13 mois (84,01%) et 17 mois (86,3%) auparavant malgré des densités microfilariennes dermiques augmentées (tableau IV).

En revanche les taux de parasitisme tout au long du cycle parasitaire (annexe 9), quoique toujours très inférieurs à ceux observés chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens avant traitement (supérieurs à 80%), sont augmentés dans des proportions notables chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens six mois après la prise du traitement (généralement inférieurs à 30%) comparés à ceux observés chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens immédiatement après traitement (inférieurs à 2%).

Au niveau de l'ingestion (tableau IV) ces taux de parasitisme (compris entre 80 et 95% pour les femelles gorgées sur les onchocerquiens avant prise du médicament) augmentent en fonction du temps séparant l'infestation expérimentale du jour du traitement :

* A partir de J2 la quantité de microfilaires ingérées est trop faible pour effectuer une étude comparative.

ONCHO.	N° 1	N° 2	N° 4	N° 5	N° 8	N° 9	N° 12	N° 13
<u>Av. Ttt.</u> C. mf.	346	135	126	283	460	199	189	98
T.P. mf.	84,8% (89/105)	81,6% (84/103)	87,9% (160/182)	95,7% (225/235)	89,7% (104/116)	92,1% (105/114)	91,4% (107/117)	61,6% (109/177)
m.A. mf.I	28,7 (3014/105)	11,3 (1164/103)	39,9 (7256/182)	27,25 (6404/235)	19,7 (2282/116)	21,7 (2475/114)	43,57 (5098/117)	9,13 (1616/177)
<u>J7</u> C. mf.	18	11	5	8	44,5	15	15,5	8,5
T.P.	2,8% (4/144)	0,75% (1/134)	2,9% (4/136)	0,7% (1/150)	2,78% (3/108)	1,9% (2/105)	2,34% (3/128)	0,88% (1/114)
m.A. mf.I	0,06 (8/144)	0,007 (1/134)	0,04 (6/136)	0,007 (1/150)	0,028 (3/108)	0,019 (2/105)	0,03 (4/128)	0,009 (1/114)
T.R. mf.I	99,8%	99,9%	99,9%	99,97%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%
<u>6 mois</u> C. mf.	10,5	13,2	19	0,8	6	25	6	11,2
T.P.	13,4% (15/112)	32,7% (35/107)	29,0% (45/155)	6,45% (10/155)	9,09% (10/110)	7,34% (8/109)	24,6% (29/118)	14,1% (15/106)
m.A. mf.I	0,32 (36/112)	1,58 (169/107)	1,79 (277/155)	0,097 (15/155)	0,32 (35/110)	0,22 (24/109)	0,53 (63/118)	0,33 (35/106)
T.R. mf.I	98,9%	86,0%	95,5%	99,6%	98,4%	98,99%	98,8%	96,4%
<u>10, 13 et 17 mois</u> C. mf.		<u>17 mois</u> 85,8	<u>13 mois</u> 66,8		<u>10 mois</u> 31,5	<u>10 mois</u> 87,2		
T.P.		61,4% (62/101)	74,4% (58/78)		25,7% (26/101)	44,8% (43/96)		
m.A. mf.I		2,55 (258/101)	7,31 (576/78)		0,69 (70/101)	1,59 (153/96)		
T.R. mf.I		86,3%	84,01%		98,4%	97,3%		

Tableau IV : Etude de l'ingestion avant et après (immédiatement - J7-et 6, 10, 13 et 17 mois) prise d'une dose orale unique de 12 mg d'Ivermectine).

C. mf. : charge microfilarienne dermique moyenne.

T.P. : Taux de parasitisme des femelles.

m.A. mf.I et T.R. mf.I : moyenne arithmétique par simule disséquée et taux de réduction des microfilaries ingérées.

- compris entre 0,7 et 0,3% à J7;
- compris entre 6 et 30% six mois après traitement;
- égaux à 25,7% et 44,8% pour les deux lots de simulies gorgées 10 mois après traitement;
- respectivement égaux à 74,4% et 61,4% pour les femelles gorgées 13 et 17 mois après traitement.

3.4. Sujets "placebo" (annexes 10 à 15).

Les résultats observés chez les femelles gorgées sur les sujets ayant ingéré un placebo ont mis en évidence des variations avant et après prise du placebo au niveau des charges microfilariennes dermiques, du taux de parasitisme des simulies disséquées et des moyennes de larves observées tout au long du cycle parasitaire. Mais les nombres de stades larvaires observés et les taux de parasitisme des femelles sont toujours restés beaucoup plus élevés chez les simulies gorgées sur sujets "placebo" que chez les simulies gorgées sur sujets traités à l'Ivermectine.

4. DISCUSSION.

La réduction des microfilaires dermiques d'O.volvulus sous l'effet du traitement à l'Ivermectine pourrait provenir d'un blocage de la ponte des microfilaires avec éventuel arrêt de l'embryogenèse et dégénérescence des embryons déjà formés dans l'utérus de la femelle (in CAMPBELL, 1985).

Malgré une microfiladermie résiduelle immédiatement après traitement (J7), nous constatons que les taux de parasitisme des femelles (ingestion) et les quantités de microfilaires ingérées semblent abaissées dans des proportions beaucoup plus élevées à celles qu'auraient pu laisser prévoir les densités microfilariennes résiduelles. Bien que l'on ne puisse établir de corrélation stricte entre densités microfilariennes dermiques et quantités de microfilaires ingérées on observe immédiatement après traitement des moyennes de microfilaires ingérées abaissées (en général plus de 1000 fois) dans des proportions très supérieures aux densités microfilariennes dermiques (en général entre 10 et 20 fois).

L'étude de l'ingestion des microfilaires par des simulies gorgées sur deux onchocerquiens non traités et présentant des charges microfilariennes dermiques moyennes (moyennes calculées suivant la même méthode que les sujets traités) comparables à celles à J7 des sujets traités a permis de constater des résultats plus élevés. Nous donnons (tableau V) les résultats de l'étude de l'ingestion chez les simulies gorgées à J7 (jour où ont été effectuées les prélèvements biopsiques) sur sujets traités et sur sujets témoin (simulies gorgées le jour où ont été effectuées les biopsies).

	ONCHO.	N° 4	N° 5	N° 8	N° 9	N° 12	N° 13	Témoin N° 1	Témoin N° 2
Densité microfilarienne dermique		5	8	44,5	15	15	8,5	12,2	14,3
Nombre de simulies disséquées		53	54	84	105	65	42	103	146
Nombre de simulies positives et taux de parasitisme		2 3,77%*	0 0%	1 1,19%	2 1,9%	0 0%	0 0%	17 16,5%*	38 26,03%
Nombre de microfilaries ingérées et moyenne arithmétique de microfilaries/ simulie disséquée		2 0,038	0 0	1 0,012	2 0,019	0 0	0 0	59 0,58	120 0,82

Tableau V : Résultats de l'étude de l'ingestion chez des simulies gorgées à J7 sur des onchocerciens traités à l'Ivermectine et sur deux sujets témoins présentant des densités microfilariennes dermiques comparables à celles des sujets traités à J7.

* La différence est significative à moins de 5% (écart réduit = 2,30).

La sous-estimation des comptages "à frais" due à une lyse partielle des microfilaires dans l'estomac (comme celle constatée au Guatemala par BAIN et al., 1974) pourrait être à l'origine des différences particulièrement importantes constatées entre sujets traités et sujets témoin. Nous avons donc procédé sur les onchocerquiens N° 4 et 5 à des comptages "sur gouttes épaisses". Les deux séries de résultats sont exposées séparément (tableau VI) pour chaque onchocerquien. Malgré le nombre relativement peu important de simules examinées (particulièrement dans le cas des comptages "sur gouttes épaisses") les résultats observés ne diffèrent pas sensiblement suivant la méthode employée. Immédiatement après prise d'Ivermectine il semble donc exister un effet particulier de "sous-ingestion" des microfilaires dû au médicament.

Par ailleurs l'Ivermectine semble affecter partiellement la potentialité des microfilaires à franchir la membrane stomacale. Ainsi chez des femelles gorgées à J1 sur 4 onchocerquiens traités à l'Ivermectine nous avons noté par simule disséquée des moyennes arithmétiques de microfilaires ingérées très supérieures à celles des stades larvaires au cours du cycle parasitaire (femelles gorgées entre le 2ème et le 5ème jour après le repas sanguin) :

- onchocerquien N° 4 : moyenne de microfilaires ingérées égale à 78,6 (2357 microfilaires pour 30 femelles disséquées) et moyenne de stades larvaires au cours du cycle parasitaire égale à 0,1 (1 stade larvaire pour 10 femelles disséquées);

- chez les onchocerquiens N° 5, 8 et 9, ces moyennes sont respectivement de 26,7 (880/33), 8,87 (266/30) et 16,5 (527/32) pour les microfilaires ingérées et de 0,375 (6/16), 2,1 (118/56) et 1,7 (80/48) pour les stades larvaires à compter du deuxième jour de développement. Ces différences ne sont pas aussi marquées chez les sujets "placebo" (annexes 10 à 15).

L'étude de l'ingestion 24 heures après le repas de sang chez des femelles gorgées sur des sujets témoin présentant des charges microfilariennes moyennes peu élevées a mis en évidence des pourcentages de passage de la membrane stomacale supérieurs à ceux constatés chez les femelles gorgées à J1 chez les sujets traités à l'Ivermectine.

ONCHO.	Comptages à J2			Comptages de J4 à J6			Comptages à J7		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Comptages	35	11	31	147	4	4	53	2	2
"à frais"		31,4%	0,88		2,7%	0,027		3,77%	0,038
N° 4 Comptages	20	7	40	15	1	1	25	1	1
"sur gouttes épaisses"		35%	2		6,7%	0,07		4%	0,04
Comptages	75	7	10	208	1	1	54	0	0
"à frais"		9,33%	0,13		0,48%	0,0048		0%	0
N° 5 Comptages	25	2	2	20	0	0	25	0	0
"sur gouttes épaisses"		8%	0,08		0%	0		0%	0

Tableau VI : Résultats de l'étude de l'ingestion après traitement à l'Ivermectine après comptages "à frais" et comptages "sur gouttes épaisses".

(1) nombre de similies disséquées; (2) nombre de similies positives et taux de parasitisme; (3) nombre de microfilaries ingérées et moyennes arithmétiques de microfilaries ingérées/simulie disséquée.

- témoin N° 1 : charge microfilarienne moyenne : 12,2; 103 femelles disséquées; pourcentage de passage : 44,1% (26 microfilaries ayant franchi la membrane stomacale pour 59 microfilaries ingérées);

- témoin N° 2 : charge microfilarienne moyenne : 41,3; 102 femelles disséquées; pourcentage de passage : 42,7% (73/171);

- témoin N° 3 : charge microfilarienne moyenne : 14,3; 146 femelles disséquées; pourcentage de passage : 35%* (42/120).

Rappelons que ces pourcentages étaient inférieurs à 25% (respectivement 9,7% et 23,6%*) chez les femelles gorgées à J1 sur deux onchocerquiens traités à l'Ivermectine.

Après le passage de la membrane stomacale le potentiel évolutif des larves ne paraît pas affecté par le traitement à l'Ivermectine et nous avons pu observer des larves aux différents stades de développement chez les femelles gorgées sur onchocerquiens traités immédiatement (J7 à J28) après prise du médicament (tableau VII). Le très faible nombre de larves observées aux différents stades de développement est déterminé par la faible quantité de microfilaries ingérées et le fait que l'Ivermectine puisse affecter partiellement le passage de la membrane stomacale par les microfilaries.

Six mois après prise de l'Ivermectine nous n'avons pas observé le phénomène de "sous-ingestion" observé à J7 : les moyennes des charges microfilariennes dermiques étant comparables à celles observées à J7 chez les sujets traités et chez les deux témoins, les proportions de microfilaries ingérées et de femelles positives sont très supérieures à celles observées chez les femelles gorgées à J7 sur sujets traités et comparables à celles observées sur sujets témoin (tableaux IV et V).

5. CONCLUSION.

L'action de l'Ivermectine (MK-933) (prise orale unique de 2 capsules de 6 mg) sur la réduction de la transmission de l'onchocercose est rapide et intense : dès le deuxième jour après la prise du traitement on observe une diminution importante du taux de parasitisme et du nombre de larves d'O.volvulus chez les simules disséquées.

Au 7ème jour après le traitement le nombre de microfilaries ingérées paraît inférieur à ce que la densité microfilarienne dermique résiduelle laisse espérer.

* La différence est significative à moins de 5% (écart-réduit = 2,616).

ONCHO.	N° 1	N° 2	N° 4	N° 5	N° 8	N° 9	N° 12	N° 13
Ingestion	1 144	134	136	150	103	104	123	114
	2 8 mf	1 mf	6 mf	1 mf	3 mf	2 mf	3 mf	1 mf
2° jour	1 104	108	3	10	105	118	110	116
	2 12 stades I	0	0	0	0	0	11 stades I	2 stades I
3° jour	1 116	112	82	96	113	115	105	111
	2 2 stades I	0	1 stade I	0	3 stades I	1 stade I	8 stades I	0
4° jour	1 26	27	99	105	67	111	116	106
	2 0	0	1 stade I	0	0	1 stade I	0	0
5° jour	1 12	6	37	69	13	14	55	38
	2 0	2 stades II	13 stades I	0	0	0	0	0
		2 stades III	1 stade II					
6°, 7° et 8° jours	1 10	7	17	21	2	12	14	10
	2 0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau VII : Etude du cycle parasitaire chez les simuliés gorgés immédiatement (J7 à J28) après prise d'Ivermectine (12 mg).

(1) : nombre de femelles disséquées (2) : stades larvaires.

En effet la comparaison au niveau de l'ingestion du taux de parasitisme et du nombre de microfilaries ingérées entre femelles gorgées à J7 (jour du contrôle biopsique) sur onchocerquiens traités et entre femelles gorgées sur témoins non traités présentant des densités microfilarieuses dermiques comparables à celles observées à J7 sur les sujets traités a permis de constater des résultats très supérieurs chez les sujets témoins : chez les 6 sujets traités, les taux de parasitisme ne dépassent jamais 4% (16,5% et 26,03% chez les témoins) et les moyennes de microfilaries ingérées sont toujours inférieures à 0,04 (0,58 et 0,82 chez les témoins).

Bien qu'il n'existe pas toujours de corrélation stricte entre densités microfilarieuses dermiques et quantités de microfilaries ingérées, il semble exister un phénomène particulier de "sous-ingestion" responsable en partie de la réduction importante de la transmission chez les femelles gorgées sur les onchocerquiens traités à l'Ivermectine (MK-933) immédiatement après traitement.

Par ailleurs l'Ivermectine semble affecter partiellement la potentialité des microfilaries à franchir la membrane stomacale, autre facteur responsable de la réduction de la transmission. Après ce passage le potentiel évolutif des larves ne paraît pas sensiblement affecté par l'Ivermectine : nous avons pu observer chez les simules gorgées immédiatement après traitement chez les différents onchocerquiens traités des larves aux différents stades de développement et en particulier des larves de troisième stade. Compte-tenu de la chronologie du développement expérimental et de la très faible infestation naturelle du groupe vecteur S.soubrense-S.sanctipauli dans la région et aux époques où nous avons effectué notre étude les stades larvaires observés chez les onchocerquiens traités à l'Ivermectine provenaient presque sûrement du repas expérimental.

Des études complémentaires devraient être entreprises pour élucider les mécanismes de l'action de l'Ivermectine sur l'arrêt presque total de la transmission de l'onchocercose immédiatement après prise du médicament et expliquer en particulier le phénomène de "sous-ingestion".

La réduction de la transmission de l'onchocercose toujours très importante (principalement au niveau de la charge parasitaire chez le vecteur) chez les simules gorgées six mois et plus (17 mois) après prise d'Ivermectine devrait être à l'origine de nouvelles études déterminant la modulation optimale de la dose thérapeutique et un calendrier de cures de réinduction du médicament (dont la posologie reste à fixer) visant au contrôle à long terme de la transmission de l'onchocercose humaine par réduction du réservoir de virus.

Notons que les réactions secondaires au médicament ont été modérées et n'ont pas perturbé l'activité des sujets traités et que les meilleurs résultats immédiatement et six mois après la prise du traitement ont été observés chez l'onchocercarien dont le poids était le moins élevé (onchocercarien N° 5, 51 kg à J1).

REMERCIEMENTS.

Nous remercions :

- Le Docteur CLAVEAU, Chef du Service O.R.L. du C.H.R. de Bouaké pour les examens ophtalmologiques pratiqués chez les onchocerciariens sélectionnés pour notre étude;

- Messieurs le Préfet, le Sous-Préfet Central et le Secrétaire Général du PDCI/RDA de Soubré pour leur accueil toujours aimable et les facilités administratives accordées lors de nos missions;

- Monsieur le Responsable du Secteur des Grandes Endémies de Soubré, pour sa collaboration lors de la sélection des onchocerciariens pour notre étude.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

AWADZI (K.), DADZIE (K.Y.), SCHULZ-KEY (H.), HADDOK (D.R.W.), GILLES (H.M.) et AZIZ (M.A.), 1985 - The chemotherapy of onchocerciasis. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (Ivermectine in human onchocerciasis). Annals of Trop. Med. Parasit., 79 (1), 62-78.

AZIZ (M.A.), DIALLO (S.), DIOP (I.M.), LARIVIERE (M.) et PORTA (M.), 1982 - Efficacy and tolerance of Ivermectin in human Onchocerciasis. Lancet, 2 (24 July), 171-173.

BAIN (O.), DURETTE-DESSET (M.C.), DE LEON (R.), 1974 - Onchocercose au Guatemala : l'ingestion des microfilaries par Simulium ochraceum et leur passage dans l'hémocèle de ce vecteur. Ann. Parasitol. hum. comp., 49 (4), 467-487.

CAMPBELL (W.C.), 1985 - Ivermectin : an Update. Parasitology Today, 1 (1) 10-16.

COULAUD (J.P.) et LARIVIERE (M.), 1982 - Traitement de l'onchocercose par une dose unique de 50 mcg/kg d'Ivermectine (à propos de 10 malades traités à Paris). In : Ophtalmologie tropicale et Onchocercose. Journées de l'Hôpital Claude Bernard, Paris, 235-237.

COULAUD (J.P.), LARIVIERE (M.), AZIZ (M.A.), GERVAIS (M.C.), GAXOTTE (P.), DELUOL (A.M.) et CENAC (J.), 1984 - Ivermectin in Onchocerciasis. Lancet, 2 (8401), 526-527.

GREENE (B.M.) et al., 1985 - Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. New England Journal of Medicine, 313 (3), 133-138.

LARIVIERE (M.), AZIZ (M.A.), DIALLO (S.), DIOP MAR (I.) et PORTA (M.), 1982 - Efficacité et tolérance de l'Ivermectine (MK-933) dans l'onchocercose humaine. In : Ophtalmologie tropicale et Onchocercose. Journées de l'Hôpital Claude Bernard, Paris, 227-233.

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et LII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	105	144	112	33	104	110	126	116	124	102	26	109	54	12	23	35	10	10
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	89	4	15	30	2	21	113	1	23	82	0	20	42	0	3	34	0	3
TAUX DE PARASITISME	84,8%	2,8%	13,4%	90,9%	1,9%	19,1%	89,7%	0,86%	18,5%	80,4%	0%	18,3%	77,8%	0%	13,0%	97,1%	0%	30%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u>	3014	8	36	453	2	55	1346	1	54	1118	0	39	389	0	10	327	0	4
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u> PAR FEMELLE DISSEQUEE	28,7	0,06	0,32	13,7	0,02	0,5	10,68	0,009	0,43	11,0	0	0,36	7,2	0	0,43	9,3	0	0,4

ANNEXE N° 1

ONCHOCERQUIEN N° 1

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 346
 - après traitement (J₇) : 18
 - six mois après traitement : 10,5

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	103	134	107	37	108	105	113	112	113	78	27	75	28	6	8	6	7	5
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	84	1	35	28	0	42	91	0	52	54	0	29	20	1	1	4	0	1
TAUX DE PARASITISME	81,6%	0,75%	32,7%	75,7%	0	40,0%	80,5%	0	46,0%	69,2%	0	38,7%	71,4%	16,7%	12,5%	66,7%	0	20%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1164	1	169	399	0	159	949	0	184	380	0	106	132	4	3	31	0	1
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	11,3	0,007	1,58	10,78	0	1,5	8,4	0	1,63	4,87	0	1,41	4,7	0,67	0,375	5,2	0	0,2

ANNEXE N° 2

ONCHOCERQUIEN N° 2

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 135
 - après traitement (J₇) : 11
 - six mois après traitement : 13,2

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	182	136	155	179	3	74	213	82	155	127	99	125	63	37	64	28	17	43
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	160	4	45	162	0	21	196	1	56	99	1	38	54	1	19	25	1	12
TAUX DE PARASITISME	87,9%	2,9%	29,0%	90,5%	0	28,4%	92,0%	1,22%	36,1%	77,9%	1,01%	30,4%	85,7%	2,7%	29,7%	89,3%	5,88%	27,9%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u>	7256	6	277	4175	0	75	4444	3	204	1698	1	126	865	4	72	378	1	43
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u> PAR FEMELLE DISSEQUEE	39,9	0,04	1,79	23,3	0	1,01	20,9	0,04	1,32	13,3	0,01	1,01	13,7	0,11	1,12	13,5	0,06	1

ANNEXE N° 3

ONCHOCERQUIEN N° 4

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J7 et seq., J1 étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 126
 - après traitement (J7) : 5
 - six mois après traitement : 19

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	235	150	155	164	10	71	216	96	159	111	105	118	47	69	45	27	21	21
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	225	1	10	159	0	2	199	0	4	104	0	5	41	0	1	23	0	2
TAUX DE PARASITISME	95,7%	0,7%	6,45%	96,9%	0	2,82%	92,1%	0	2,52%	93,7%	0	4,24%	87,2%	0	2,22%	85,2%	0	9,52%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	6404	1	15	4212	0	2	4551	0	5	1654	0	6	631	0	1	237	0	2
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	27,25	0,007	0,097	25,7	0	0,028	21,1	0	0,03	14,9	0	0,05	13,4	0	0,02	8,8	0	0,09

ANNEXE N° 4

ONCHOCERQUIEN N° 5

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 283
 - après traitement (J₇) : 8
 - six mois après traitement : 0,8

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	116	108	110	74	105	110	117	113	110	147	67	107	32	13	39	16	2	14
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	104	3	10	67	0	14	113	2	13	139	0	18	24	0	3	15	0	2
TAUX DE PARASITISME	89,7%	2,78%	9,09%	90,5%	0	12,7%	96,6%	1,77%	11,8%	94,6%	0	16,8%	75%	0	7,7%	93,75%	0	14,3%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u>	2282	3	35	1088	0	29	2013	3	24	1684	0	48	260	0	3	185	0	3
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u> PAR FEMELLE DISSEQUEE	19,7	0,028	0,32	14,7	0	0,26	17,2	0,026	0,22	11,4	0	0,45	8,12	0	0,077	11,6	0	0,21

ANNEXE N° 5

ONCHOCERQUIEN N° 8

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 460
 - après traitement (J₇) : 44,5
 - six mois après traitement : 6

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	114	105	109	75	118	112	115	115	110	167	111	106	42	14	30	18	12	6
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	105	2	8	69	0	42	111	1	41	156	1	38	37	0	10	17	0	3
TAUX DE PARASITISME	92,1%	1,9%	7,34%	92,0%	0	37,5%	96,5%	0,87%	37,3%	93,4%	0,9%	35,8%	88,1%	0	33,3%	94,4%	0	50%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u>	2475	2	24	1439	0	148	2264	1	126	2546	1	88	514	0	20	134	0	3
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u> PAR FEMELLE DISSEQUEE	21,7	0,019	0,22	19,2	0	1,32	19,7	0,009	1,15	15,2	0,009	0,83	12,2	0	0,67	7,44	0	0,5

ANNEXE N° 6

ONCHOCERQUIEN N° 9 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 199
 - après traitement (J₇) : 15
 - six mois après traitement : 25

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	117	128	118	103	110	43	107	105	118	117	116	62	70	55	47	34	14	73
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	107	3	29	100	2	17	107	1	47	113	0	21	64	0	16	32	0	31
TAUX DE PARASITISME	91,4%	2,34%	24,6%	97,1%	1,82%	39,5%	100%	0,95%	39,8%	96,6%	0	33,9%	91,4%	0	34,0%	94,1%	0	42,5%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u>	5098	4	63	2685	11	57	3010	8	142	1734	0	49	717	0	30	331	0	85
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D' <u>ONCHOCERCA VOLVULUS</u> PAR FEMELLE DISSEQUEE	43,57	0,03	0,53	26,07	0,1	1,33	28,13	0,076	1,20	14,8	0	0,79	10,2	0	0,64	9,7	0	1,16

ANNEXE N° 7

ONCHOCERQUIEN N° 12

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J7 et seq., J1 étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 189
 - après traitement (J7) : 15,5
 - six mois après traitement : 6

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	177	114	106	123	116	100	141	111	114	153	106	77	72	38	58	39	10	45
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	109	1	15	96	2	16	106	0	20	103	0	11	45	0	18	24	0	14
TAUX DE PARASITISME	61,6%	0,88%	14,1%	78,0%	1,72%	16%	75,2%	0	17,5%	67,3%	0	14,3%	62,5%	0	31,0%	61,5%	0	31,1%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1616	1	35	1406	32	35	1017	0	40	572	0	44	222	0	42	223	0	41
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	9,13	0,009	0,33	11,43	0,27	0,35	7,21	0	0,35	3,74	0	0,57	3,08	0	0,72	5,72	0	0,9

ANNEXE N° 8

ONCHOCERQUIEN N° 13

Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J7 et seq., J1 étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :
 - avant traitement : 98
 - après traitement (J7) : 8,5
 - six mois après traitement : 11,2

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	1149	1019	972	788	674	725	1148	850	1003	1002	657	732	408	244	314	203	93	217
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	979	19	167	711	6	175	1036	6	256	850	2	180	327	2	71	174	1	68
TAUX DE PARASITISME	85,2%	1,86%	17,2%	90,2%	0,89%	24,1%	90,2%	0,71%	25,5%	84,8%	0,30%	24,6%	80,1%	0,82%	22,6%	85,7%	1,07%	31,3%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	29309	26	654	15857	45	560	19594	16	779	11386	2	506	3730	8	181	1846	1	182
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	25,5	0,025 * 99,9%	0,67 97,4%	20,1	0,067 99,7%	0,77 96,2%	17,1	0,019 99,9%	0,78 95,4%	11,36	0,003 99,97%	0,69 93,9%	9,14	0,033 99,6%	0,58 93,9%	9,09	0,011 99,9%	0,84 90,8%

ANNEXE N° 9

ONCHOCERQUIENS N° 1, 2, 4, 5, 8, 9, 12 et 13 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du traitement (12 mg d'Ivermectine MK-933).

- (1) Avant traitement. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour du traitement) après traitement (3) Six mois après traitement.
- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement) :

* Taux de réduction

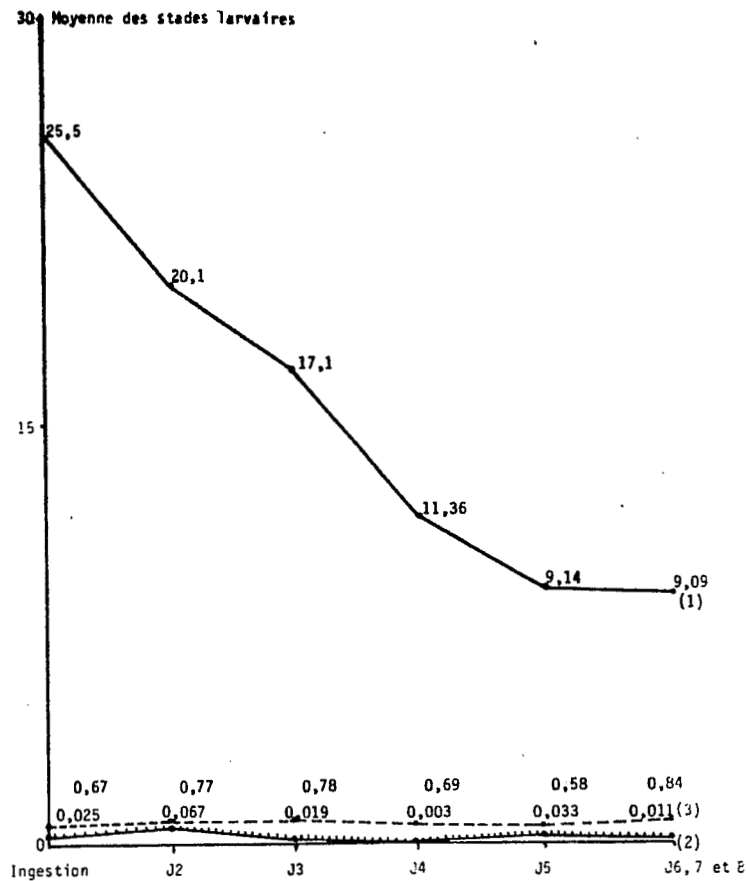


FIGURE 1 : ONCHOCERQUIENS N° : 1. 2. 4. 5. 8. 9. 12. et 13.

MOYENNE ARITHMETIQUE DES STADES LARVAIRES PAR SIMULIE DISSEQUEE AVANT (1) IMMEDIATEMENT (2) ET SIX MOIS APRES. (3) TRAITEMENT A L'IVERMECTINE MK 933 (12 mg) AU COURS DU CYCLE PARASITAIRE.

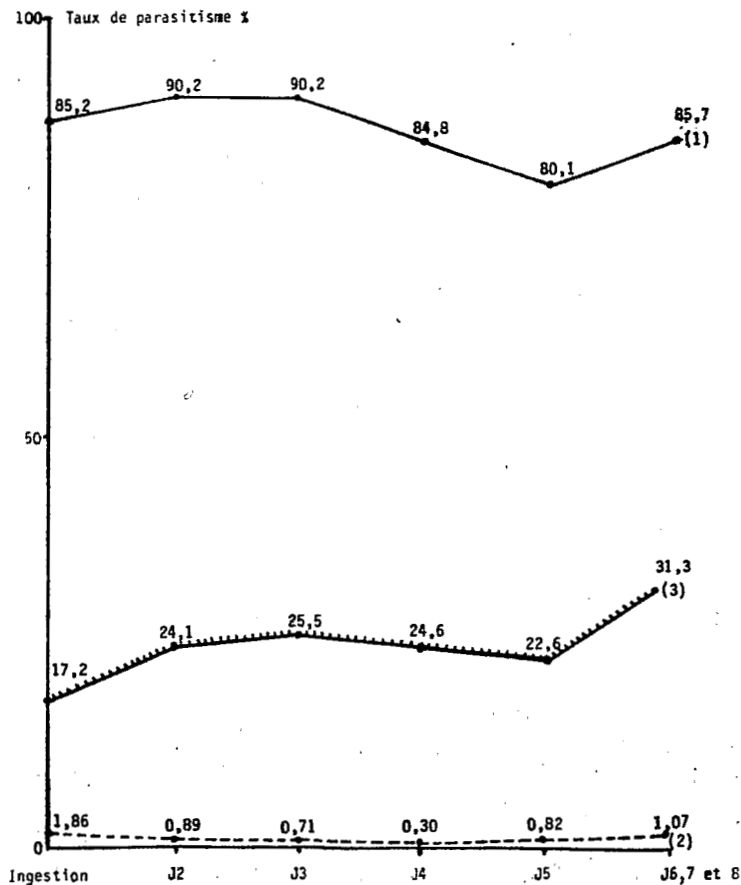


FIGURE 2 : ONCHOCERQUIENS N° : 1. 2. 4. 5. 8. 9. 12. et 13.

EVOLUTION DES TAUX DE PARASITISME AVANT (1) IMMEDIATEMENT (2) ET SIX MOIS (3) APRES TRAITEMENT A L'IVERMECTINE MK 933 (12 mg) AU COURS DU CYCLE PARASITAIRE.

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	116	157	169	39	183	123	162	219	129	105	66	143	31	25	25	5	30	14
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	70	90	107	26	101	101	104	127	101	51	33	101	14	12	17	4	12	6
TAUX DE PARASITISME	60,3%	57,3%	63,3%	66,7%	55,2%	82,1%	64,2%	58,0%	78,3%	48,6%	50%	70,6%	45,2%	48%	68%	80%	40%	42,9%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1022	908	1672	344	1130	1084	980	1152	895	254	198	854	113	131	144	8	95	74
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	8,8	5,8	9,9	8,8	6,2	8,8	6,05	5,26	6,94	2,42	3	5,97	3,64	5,24	5,76	1,6	3,2	5,29

ANNEXE N° 10

ONCHOCERQUIEN N° 3 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 147
- après prise du placebo (J₇) : 93
- six mois après prise du placebo : 123

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	195	194	211	201	22	111	281	100	180	209	151	142	93	68	39	61	38	38
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	146	143	112	158	14	80	217	74	104	169	108	98	70	52	28	44	26	32
TAUX DE PARASITISME	74,9%	73,7%	58,1%	78,6%	63,6%	72,1%	77,2%	74%	57,8%	80,9%	71,5%	69,0%	75,3%	76,5%	71,8%	72,1%	68,4%	84,2%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	2122	1625	817	1676	195	480	1929	645	450	1278	837	470	523	309	152	446	222	132
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	10,88	8,38	3,87	8,34	8,86	4,32	6,86	6,45	2,5	6,11	5,54	3,31	5,62	4,54	3,9	7,31	5,84	3,47

ANNEXE N° 11

ONCHOCERQUIEN N° 6 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 228
- après prise du placebo (J₇) : 161
- six mois après prise du placebo : 124

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	153	134	-	69	33	-	151	130	-	135	102	-	111	18	-	76	18	-
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	132	107	-	54	27	-	124	112	-	115	80	-	85	16	-	51	17	-
TAUX DE PARASITISME	86,3%	79,8%	-	78,3%	81,8%	-	82,1%	86,1%	-	85,2%	78,4%	-	76,6%	88,9%	-	67,1%	94,4%	-
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1431	1636	-	898	409	-	1416	1112	-	1007	499	-	781	227	-	439	76	-
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	9,35	12,2	-	13,01	12,4	-	9,38	8,55	-	7,46	4,89	-	7,04	12,6	-	5,78	4,22	-

ANNEXE N° 12

ONCHOCERQUIEN N° 7 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 144
- après prise du placebo (J₇) : 210,5
- six mois après prise du placebo : Absent au contrôle

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	117	117	124	128	120	119	121	130	123	106	92	63	29	15	20	10	1	10
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	111	103	105	121	106	107	110	116	112	90	70	48	25	12	14	7	1	7
TAUX DE PARASITISME	94,9%	88,0%	84,7%	94,5%	88,3%	89,9%	90,9%	85,3%	91,1%	84,9%	76,1%	76,2%	86,2%	80%	70%	70%	100%	70%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	3539	3618	1416	2199	1523	1657	2354	1493	1247	1390	662	716	383	48	139	84	3	31
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	30,25	30,92	11,42	17,18	12,7	13,92	19,45	11,48	10,14	13,11	7,20	11,4	13,2	3,2	6,95	8,4	3	3,1

ANNEXE N° 13

ONCHOCERQUIEN N° 10 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 401
- après prise du placebo (J₇) : 107
- six mois après prise du placebo : 182

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-IIetIII)			6-7-8 jours (Stades I-IIetIII)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	135	111	157	59	106	119	125	124	120	209	99	113	67	19	26	38	10	10
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	113	87	102	53	87	110	114	114	108	185	75	94	58	14	22	25	6	8
TAUX DE PARASITISME	83,7%	78,4%	64,0%	89,8%	82,1%	92,4%	91,2%	91,9%	90,0%	88,5%	75,6%	83,2%	86,6%	73,7%	84,6%	65,8%	60%	80%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1565	1869	571	810	1079	1315	1322	1277	889	2241	440	783	789	94	131	360	41	59
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	11,59	16,83	3,6	13,73	10,18	11,05	10,58	10,3	7,41	10,72	4,44	6,93	11,78	4,95	5,04	9,47	4,1	5,9

ANNEXE N° 14

ONCHOCERQUIEN N° 11 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J₇ et seq., J₁ étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 81
- après prise du placebo (J₇) : 78
- six mois après prise du placebo : 140

	INGESTION (microfilaires)			2 jours (Stade I)			3 jours (Stade I)			4 jours (Stades I et II)			5 jours (Stades I-II et III)			6-7-8 jours (Stades I-II et III)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
NOMBRE DE FEMELLES DISSEQUEES	187	153	152	89	154	34	150	138	106	146	149	85	74	53	73	33	12	105
NOMBRE DE FEMELLES POSITIVES	110	105	104	69	112	25	107	104	78	100	85	60	45	31	52	16	8	68
TAUX DE PARASITISME	58,8%	68,6%	68,4%	77,5%	72,7%	73,5%	71,3%	75,4%	73,6%	68,5%	57,0%	70,6%	60,8%	58,5%	71,2%	48,5%	66,7%	64,8%
NOMBRE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS	1316	1799	1489	853	1427	311	1680	779	1095	754	611	755	353	208	469	183	90	679
MOYENNE ARITHMETIQUE DE STADES LARVAIRES D'ONCHOCERCA VOLVULUS PAR FEMELLE DISSEQUEE	7,04	11,76	9,8	9,58	9,27	9,14	11,2	5,64	10,33	5,16	4,1	8,9	4,77	3,92	6,42	5,54	7,5	6,47

ANNEXE N° 15

ONCHOCERQUIEN N° 14 Taux de parasitisme et charges parasitaires au cours du cycle parasitaire avant et après prise du placebo.

- (1) Avant prise du placebo. (2) Immédiatement (J7 et seq., J1 étant le jour de la prise du placebo) après prise du placebo
(3) Six mois après prise du placebo.

- Densité microfilarienne moyenne (soit moyenne arithmétique des six biopsies cutanées exsangues effectuées aux cuisses, mollets et chevilles et lues en eau physiologique 3 et 24 h. après le prélèvement).

- avant prise du placebo : 134
- après prise du placebo (J7) : 130,5
- six mois après prise du placebo : 136